```
L20 ANSWER 1 OF 3 WPIDS COPYRIGHT 2005 THE THOMSON CORP on STN FAMILY
AN
      1974-55345V [31]
                         WPIDS
TI
     Cyclopropane-carboxylic acid deriv - useful for prepg. chrysanthemum acids
     with natural configuration.
DC
      C03
PA
      (ROUS) ROUSSEL-UCLAF
CYC 1
     DE 1966839
                      A 19740725 (197431)*
                       B 19790301 (197910)
     DE 1966839
PRAI FR 1968-159066
                            19680712
      1974-55345V [31]
                         WPIDS
ΑN
            1966839 A UPAB: 19930831
AB
     1-cis-3,3-Dimethyl-2-(2'-methoxycarbonyl-trans-1'-propenyl)-cyclo-
     propane-1-carboxylic acid (1S, 2R) (I) is a novel cpd which can be
     converted into the natural (1R, 2R) configuration by known procedures.
     The prepn of (I) by a multi-stage produce starting from
     1-trans-chrysanthemumcarboxylic acid methyl ester (1S, 2S) (unwanted
     isomer from synthesis of chrysanthemum carboxylic acid esters) and ending
     with an optical resolution of the racemate corresp to (I) using
     (+)-alpha-phenylethylamine is described.
L20 ANSWER 2 OF 3 WPIDS COPYRIGHT 2005 THE THOMSON CORP on STN FAMILY
                         WPIDS
      1970-03479R [03]
ΑN
     Racemic and optically active cis-3,3-dimethyl-2-formyl- -
TI
     cyclopropane-1-carboxylic acid hemiacylals.
DC
      C02 E15
      (ROUS) ROUSSEL-UCLAF
PA
CYC 11
ΡI
     DE 1935386
                                   (197003)*
     DD 80701
                       Α
                                    (197123)
     JP 47014975
                                    (197219)
     GB 1283225
                       Α
                                    (197230)
     GB 1283226
                                    (197230)
     GB 1283227
                       Α
                                    (197230)
     CH 527152
                                    (197247)
     CH 527787
                       Α
                                    (197247)
     SU 333760
                                    (197252)
     US 3723469
                       Α
                                    (197315)
     CA 933173
                                    (197338)
     IL 32569
                     A 19760630 (197632)
                      B 19780706 (197828)
     DE 1935386
     NL 164559
                         19800815 (198037)
     BE 735933
                          19700112 (198320)
     NL 6910789
                          19700105 (198347)
PRAI FR 1968-159066
                                                            19680712
                            19680712; FR 1968-159067
     1970-03479R [03]
                         WPIDS
```

AB DE 1935386 A UPAB: 19930831

Racemic and optically active cis-3,3-dimethyl-2-formlycyclopropane-1-carboxylic acid hemiacylals. G5-. Of formula: are prepared by treating with ozone at about -80 degrees C a lower alkyl ester of a racemic or opt. active trans-chrysanthemumcarboxylic acid of general formula: (in which Ris lower alkyl) in presence of a lower alkanol, subjecting the resulting oxidation cpd. to reductive decomposition with a reducing agent such as a lower alkyl sulphide like dimethyl sulphide and hydrolysing the resulting racemic or opt. active dialkylketal of the lower alkyl ester of the trans-3,3-dimethyl-2-formylcyclopropane-1-carboxylic acid with an acid to give the lower alkyl ester of trans-3, 3-dimethyl-2-formly-cyclopropane-1-carboxylic acid of general formula: subjecting this ester to the action of a base to give the corresponding lactone of cis-3,3-dimethyl-2-(alkyloxyhy-

droxymethyl)-cyclopropane-1-carbox- ylic acid of formula: (in which R11 is lower alkyl) reacting this cpd. with an aqs. medium which can be slightly acid for example acetic acid, or slightly basic such as an alkali metal alcoholate/corresponding alcohol, and isolating the required product in the form of the internal hemiacylal.

L20 ANSWER 3 OF 3 WPIDS COPYRIGHT 2005 THE THOMSON CORP on STN FAMILY

AN 1970-03475R [03] WPIDS

TI Cyclopropane derivatives.

DC C02 E15

PA (ROUS) ROUSSEL-UCLAF

CYC 11

ΡI	DE 1935320	Α	(197003)*
	JP 46024695	В	(197128)
	GB 1270270	Α	(197215)
	JP 47014563	В	(197218)
	CH 518899	Α	(197220)
	SU 320113	Α	(197239)
	CA 910917	Α	(197241)
	DE 1935320	В	19750116 (197504)
	DD 112121	Α	19750320 (197523)
	IL 32567	Α	19760630 (197632)
	US 4014918	Α	19770329 (197714)
	NL 163768	В	19800516 (198023)
	BE 735932	Α	19700112 (198320)
	NL 6910790	Α	19700105 (198347)

PRAI FR 1968-159066 19

19680712; FR 1968-159067

19680712

AN 1970-03475R [03] WPIDS

AB DE 1935320 A UPAB: 19930831

Racemic or optically active cyclopropanecarboxylic acids, such as cis-3,3-dimethyl-2(2'-methoxycarbonyl-trans-1'-propenyl)cyclopropane-1-carboxylic acid (1S, 2R) or 1-cis-seq.-trans-pyrethrumcarboxylic

acid (1S, 2R), are obtained by submitting the inner hemiacylal of cis-3,3-dimethyl-2-formylcyclopropane-1-carboxylic acid to action of a carbanionic phosphorus reagent, such as triarylalkylphosphonium salt in presence of strong base in organic solvent.

Specified cpds. include cis-3,3-dimethyl-2-(2'-methyl-1'-propenyl)cyclopropane-1-carboxyl- ic acid (1S, 2R) or 1-cis-crysanthemumcarboxylic acid (1S, 2R) which is obtained by action of triarylisopropylphosphonium salt on inner hemiacylal of cis-3,3-dimethyl-2-formyl-cyclopropane-1-carboxylic acid (1S, 2R).

⑤Int.Cl. ②日本分類 C 07 c: 16 C 86 C 07 d 30 F 352 A 01 n 30 F 922 16 E 31

日本国特許庁

①特許出顧公告 昭46-24695

59特許公報

❸公告 昭和 46年(1971) 7月15日

発明の数 1

(全20頁)

1

⊗ンクロブロパン誘導体の製造法及びそれから得られる生成物

②特 願 昭44-54857

②出 願 昭44(196,9)7月12 5 ____

砂発 明 者 ジャック・マルテル

フランス国ポンディ93リユ・ド

ウビエ15

勿出 願 人 ルセル・ユクラフ

フランス国バリ市7区プールバー

ル・テ・サンバリッド35

代 理 人。弁理人 山際宏 外1名

発明の詳細な説明

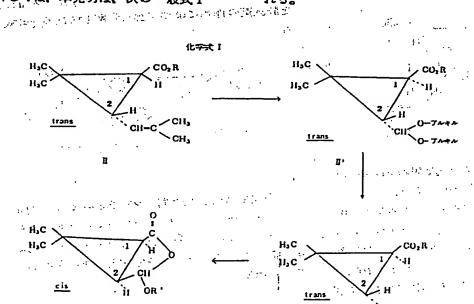
本発明は、シクロプロパン誘導体の製造法を目 的とする。

さらに詳しくは、本発明は、次の一般式I

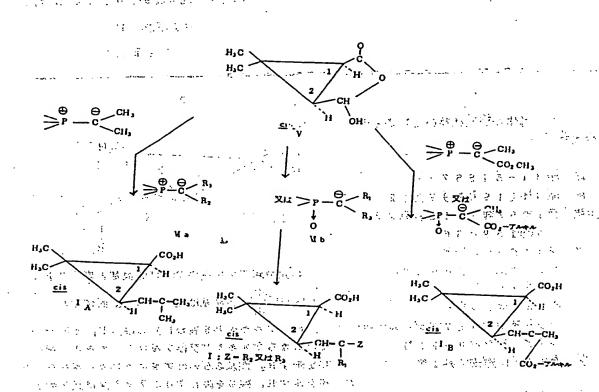
「この式で、炭素 1 上の CO_2 H 置換基と炭素 2 上 2 の CH = C R_1 置換基は互に C R_2 で換基は互に C R_3 と同一

又は異なるアルキル基又はアルコキシカルポニル 基を示すR。 残基あるいはアルコキシカルポニル 25 基を示すR。 残基を装わす〕のラセミ又は光学活 性シクロブロパンカルポン酸の製造を目的とする。

> 本発明の目的である。化合物 I の製造法は、そ の出発原料の製造も含めた次の化学式 II に要約される。



3: .



35

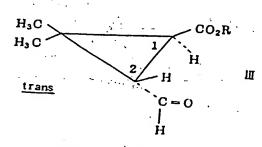
1、 化基本设计 经工业公司 经股份 医自己性 との方法は、次の式([[中国の事代を記念]] は

H₃ C CO2R I

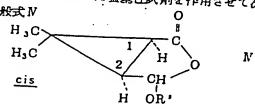
(との式でRは低級アルキル基を表わす) のラセ ミ又は 光学活性 <u>trans</u> -3・3-ジメチル-2-(2'ーメチルー 1'ープロペニル) シクロプロバン ー1ーカルポン岐(すなわち <u>trans</u> -菊酸)の低

置のエステル∏を低級アルカノールの存在下にォ ゾンによつて処理し、得られた酸化化合物の**還元** 的分解を退元剤の作用によって行ない、得られた ラセミ又は光学活性 trans ー3・3ージメチルー 2ーホルミルシクロブロバンー1ーカルポン酸の 45 低級アルキルエステルのジアルキルケタールⅡ を酸試剤の作用によって加水分解して次の一般式

ាក់ អ្នកស្រួកកាស់ក្រុ



(この式でRは前記と同じ意味を有する)の <u>tra</u>-<u>ns</u>-3・3ージメチルー2ーホルミルシクロプロ パンー1ーカルポン酸の低級アルキルエステルを 級アルキルエステル、特に(18,28)立体配 40 得、前記のエステルに塩基性試剤を作用させて次 の一般式 N



命名法に関する限りでは、同様に、 cis - 3・

(この式でR' は低級アルキル基、特にメチルを 表わす)の対応する cis - 3 - 3 - 3 - 3 メチルー 2 ー(ブルコキシヒトロキシメチル)シクロブロバ ンー1ーカルボン酸のラクトンを得べ前記の化合 ル)シクロプロパンー1ーカルボン酸のラクトン 物に水性媒質(この水性媒質は僅かに酸性であり 5 Nは cis - 3・3-ジメテルー2-ホルミルシク 又は塩基性であり得る)を作用させて分子内へさって アンラールの形で存在する。次の式 V

H.C. SECTION OF THE TRANSPORT COM VINE CONTROL

の cis - 3・3-ジメチルー2-ホルミルシクロ 15 は菊酸と呼ばれ、また3・3-ジメチルー2ー(2) プロパンー1ーカルポン酸(この化合物は、出発・ニメトキシカルポニルー trans ー1・プロペニル) 化合物II それ自体がラセミ形(18.28)立 シクロプロパンー1ーカルボン酸は seq. trans-体配置又は(1R,2R)立体配置であるかによったセントリン酸と呼ばれる。

つてラセミ形、(18,2R)立体配置又は(1R、(本発明の方法に従えば、特定的には、R,-R。 2S)立体配置である)を得、前記の化合物 VにC20 ー アルキル (例えばエテル、プロビル、イソプロ りんのカルボアニオン性試剤 VI C これは塩基性媒 *** ピル、ブチル、イソプチル等)を有する化合物 I 質中では次の式以る

R. (1 S.) 2 定的には 1 - cis - 菊酸(1 S.) 2 R.) を挙げる (との式でRi 及びRi は前記の意味を有する)の。こととができ、とのものはエム・ジュリア(M.Jul

(との式でR₁及びR₃は前記の意味を有する)の。 カルボアニオンの形で存在し得る)を反応させ、 seq. trans-ピレトリン酸 I B、特に(18,2R) ラセミ形か又は2-位の立体配置が出発化合物 $oxed{1}$ 、立体配置の $oxed{1-cis}$ 一酸を挙げることができ、こ の立体配置と反対である所望の対応する化合物 10.35 のものは同日出願の特許出願に記載の方法を適用

(R. S. Lahii)、サー・シー・インゴルド (Sir に変換することができる。前記の方法は、1-C. Ingold)及びウィ・プレローク(V. Prelog) cis seq. trans ーピレトリン酸クロリド(18. の命名法(Experientia; 12,81(1956) 40.2R) を製造し、とのものを加熱によつてエビ化 Angew. Chem., 78,413(1966)を容 し、次いでエピ化された(1R,2R)酸クロリ 照されたい〕に従つて、本発明の方法から得られ....ドを加水分解することから本質的になる(化学式 た化合物をその1-位及び2-位の不整炭素の絶 対配置によつて定義するのが有用であると判断さ

れた。

3ージメチルー2ー(アルコキシヒドロキシメチ ロプロパンー1 = カルボン酸のヘミアルキルケタ ールのラクトンとも呼ぶことができ。また cisー 3・3ージメチルー 2ーホルミルシクロプロパン ニーコーカルポン酸の分子内へミアシラールは <u>cis</u> SH 101 90 ででかー3・3ージメチルー2ー(ジヒドロキシメチル) ないできてはないないないないのというロブロバンー1ーカルボン酸のラクトンとし COH COM COM S TO て呼称することもできることに注意されたい。 最 SHO OH 2000 1000 後に、3・3ージメチルー2ー(21ーメチルー1) さいたがたのではないイプロペニル)シクロプロバンニューカルボン酸。 (1) を製造することができる。本発明の方法によつて Acceptance Main CHaである化合物。 すなわち cis - 菊酸 IA、特 ふっぱいでは、CHs. Rs -- CO2-Tルキルである化合物、特 定的にはR₁ = CH₃ , R₃ = - CO₂CH₃である <u>cis</u> 混乱を避けるのには、アール・エス・ラーン 1 1 7 - trans seq. trans ーピレトリン酸(1R,2R) □ Iを参照せよ)。

化学式II·

变似于人用来,数·84年世界以后,每世第4。 A 15 1 に子式』 「四年記」がいた際に十名で語言が、3事実、本発明の目的は、「Aのよう本菊厳型の一 式I又はIBのようなビントリン族型の式Iの cis一立体配置を有する酸の製造法を開示すると I Change & with mile SH 2 Ia とであって、これらのものけぞれ自体では最低の フルキル まからの興味を与えるにすぎないがしなし各種の ついます。 一方法によって、ラモン茶の文化より特定的にはd - 天然(1R,2R)系のtrans - 菊酸並びにラ. 来のtrans seq. trans ニピレトリン 酸のような 10、trans 一立体配置の对応する酸化容易化变换する きかませるできるとができる。これらは顕著な殺虫性を有すると 8 アナリノリト族の天然又は合成エステルの酸部分 。........を構成するものである。 H₃C 、在主题上转要同様IC、本条明O重要を目的は、 H₃C 15. 立体配置の光学活性酸 I A 及び I Bの製造法を開 アルトル テオるととであって、 とれは(18.28)立体 は 原理の1-11 ans - 菊酸の低級アルキルエステル 一注目的語言語は対象が対象を対象を出発物質と心で使用するのを可能とまる意のかっては で大きなしる。また、シャップの有数(1.S. 第2·S)の主気デル化によって得られ、デザー は一般ない。 は一般ないでは、いまりは、からなる。 は一般ないでは、つまり天然菊酸の対学体化合物(そ マボースリンのでの動きので気のピントリノリドエステル仕天然dー trans一般 *※金分であるデルの殺虫活性よりも低い活性を示す)は、 特許第521183号に記載の方法によって製造 H₃ C H 25 される d l - trans - 菊酸の分割中に得られる。 ままましまれば、「それ故に、本発明の方法は、特に、現在のとと F 2 4 5 CH=C=CO2=デルギルル・ククを取合成の無用の副生物を構成していた」

フィッテンCHil マボロステエラグ trans 一菊酸(18,28に価値を回復させると

いるできなからなるとのはなくを可能にするものである。

H₃C H₃C CH=C-CO2 trans ĊH₃

なわち。dl - trans - 菊葉の分割。d - trans 一酸(1R, 2R)と了一frans。一酸(1S, 2S) の分離、1 - <u>trans</u> - 菊酸の対応する(18,28) 100 mm - (18,28) 立体配置のIA又はIBのような酸への変換。及 ひこれらの酸の、菊酸系に関する限りでは周知の 方法によつて、の例えばエム・シュリア(M. Juli a) OC. R.; 248, 242(1959) 代記 40 載の方法によって、又はピレトリン酸系に関する 、限りでは同日出願の特許出願に記載の方法によっ て、(1R,2R)立体配置の天然菊酸又はピレ トリン酸に変換することからなる。

30、この価値の開発は、次の工程を必要とする。す

しかしながら、本発明の方法は広く一般に適用 45 し得ることは言うまでもない。それは1- <u>trans</u>

一菊酸から誘導される(18,28)系から出発するものだけに限定されるものではなく、ここに開示した反応はは一 trans 一菊酸から誘導される(1R,2R)系に対して又はは1 ー trans 一菊酸から誘導されるラセミ系に対しても等しく適用することができる。同様に、出発生成物は、trans 一立体配置のラセミ化合物及び光学活性物の混合物又は trans 及びでは立体配置のラセミ化合物及び光学活性化合物の混合物、例えばは1 ーでは及び trans 一菊酸エステルの混合物とすることができる。後者の場合には、本発明の方法に従って得られる化合物 I A 及び I Bは cis ーラセミ形によって構成される。

化合物Iが5出発する化合物Iの製造法は、連続する四段階を含み、でそのうちの二段階が特に独特のものである。

それは、中心1の立体配置は保持して中心2の立体配置を反転させることによって<u>trans</u> - 構造の化合物IIを<u>cis</u> - 構造の化合物IVに変換すること、並びに中心1及び2の立体配置を保持しながら化合物Vを化合物Iに変換することに関する。

有酸系の不飽和鎖をアルデビト基によって置換する問題は、対 知る限りでは、現在のととろ決して充分に解決されているかった。

2種の酸化剤を使用して連続的に作用させること 段階の高進的酸化は、ジオール又はクトール基を 形成し、次いてアルデヒト官能基へ導く(エム・ マッイ(M. Matsui)及びエイチ・ヨシオカ(H. Yoshioka)、Agr. Biol. Chem. Jap., 28 (1),32(1964)を参照せよ)か或いは酸 30 化、次いで得られた化合物の制御された選元を行うが、他方生成したアルデヒト基に関しては(エス・エイチ・ハーバー(S. H. Harper)及びエイチ・ダブリユー・ピー・リード(H. W. B. Reed)、J.)Sci. Food. Agr.)2,414(1951) 35 を参照せよ)事実僅かに増大した収率を与えるに すぎず、また工業的規模では困難を伴なつて実施 できるにすぎないように思える。

ここに、この微妙な問題は、<u>irans</u> - 菊酸の低 ムを含有するパラジウム担持炭酸カルンウムのよ 級アルキルエステルのオゾノリシスを低温でメタ 40 うな適当な触媒の存在下に水素を使用することが フールのような低級アルカノールの存在下に実施 できる。しかしながら、実際に好ましい本発明の し、次いで生成した酸化化合物の選元的分解をジ 適用方法は、この選元的分解を行なうのにジアル アルキルスルフィドによつて行なうことによつて キルスルフィド、特にジメチルスルフィドを使用 することからなる。そしてこの選元は一40℃程 組合せてメタノール媒質中でオゾンを使用するこ 45 度の温度で有利に行なわれ、なかんずくオソノリ

と(ちなみにこの選元方法はジアルギルスルフィトの作用に関する限りでは公知である〔ジェームズ・ジェー・パンパ(James J. Pappas)他のTetra・Letters、36、4273(1966)を参照せよ〕)は、transー3・3ージメチルー2ーホルミルシクロブロパンー1ーカルボン酸の低級アルギルエステルを、メチルエステルの場合には、対応するは一い1ー又はラセミーtransー菊酸の対応低級アルギルエステルから出発して90%程度の非常に大きな収率を伴つて得ることを可能とした。

この工程は、適用の態様において、次の点によって特徴づけるととができる。 ディー・

オソノリシスは、低温で酸素とオソンとの混合物を吹きこむことによって行なわれる。一75℃ 一80℃程度の温度が特に適合するように思われる。このオソノリシスを行なりのに好んで使用される溶媒は、低級アルカソール、特にメタソールである。同様に、酢酸エチル、クロロホルム、四塩化炭素等の有機溶媒を低級アルガノールとの混合物の形で使用することができる。

オゾンの作用によつで形成された酸化化合物の 選元は、各種の方法によつて行がりととができる。 特定的には、ピレトリン酸のオゾブリジスに関す るエム・ジュリア(M. Julia)他(Bull. Soc. Chim., 1007(1965))の方法から類推 して、水性媒質中の粉末亜鉛を選売剤として利用 することができ、また特定的には、亜硫酸チャリ ウム又は重亜硫酸ナトリウム、フェロシアン化カ リウム、亜りん酸トリアルキル、特に亜りん酸ト リメチルを使用することができしダブリユー・エ ス・ノールス (W. S. Knowles)及びギュー・イ ・トンプソン(Q. E. Thompson)、J. org. Chem., 25,1031(1960)を診照せ よ)、或いは同様に、エス・エイチ・ハーパー (S. H. Harper)及びエイチ・ダブリユー・リー F (H. W. Reed) J. Sci. Food. Agr., 2, 414(1951)の方法による5%のパラジゥ ムを含有するパランウム担持炭酸カルシウムのよ できる。しかしながら、実際に好ましい本発明の 適用方法は、この還元的分解を行たりのにジアル キルスルフイド、特にジメチルスルフイドを使用 することからなる。そしてこの逗元は-40℃程

シスをアルコール性媒質中で行なつた場合には、 ** るととによってそれ自体を安定化し得る cis 一立、 からなる生成物を与えるが、これは江川の部分的、5世界し、そして非水性媒質中で操作する。 加水分解によって形成されたある量のiransー3・特に好ましい操作方法においては、ブルカリ金 ーカルポン酸の低級ブルキルエステルⅡを一般に ーホルミルジク品プロバン・ルールーが収示り酸の低いつていると思われる。 級アルキルエステルを得るのを可能とする。遊離 CO化合物Vは次の工程で化合物Nを加水分解 アルデヒト官能基を有する化合物が途中で形成さ

変換するととは、一般に容易に行みられる操作と生20中性水性媒質を使用することができる。このからいいではない。 は思われない。事実、菊酸系ではTrans一立体配力が同様に、とれば、僅かに酸性の水性媒質中で、対方の高級が 置の化合物はcis。一立体配置の対応する化合物は、例えば水/酢酸媒質中で、一或いば希塩酸媒質中で、 従つて相反する変換を犠牲にしてもcis - trans る 僅かに塩基性の水性媒質中で実施するととができます。 一変換の方が好ましい。さらに、 アルテビドカル 25 きる。 ボニルによつて誘発される活性化を使用する化合 物皿の不整中心2のチェ化傾向は、全多二先化し 得るエステル基を有する不整炭素1の構造の一時によりである。 的な変更を行ない。その結果光学活性化合物面の実際に、好ましい方法は、この加水分解に対し

しかしながら、化合物皿を塩基性試剤によって 処理して所望の結果を達成できるととがことに見 出された。この処理は、恐らくアルデビドエノラ ートを 経由して中心 2の反転を促進する 効果を有 し、それが型Nの分子内へミアシラールを形成了*35

ラセミ又は光学活性。trans 一3・3・3・ジェチルー 体配置の化合物を導くのである。この予期しなか 2ーホルミルシクロプロパンニューカルポン酸の つた結果を達するためには、好ましくは塩基性肽 低級アルキルチステルのジブルキルケタールIIII 剤としてブルコラート/対応エルユール混合物を

3ージメチルでは、ホンクロプロペンニュー 国メチョー・イメタノーで混合物。特にナトリウ ムメチラート/メタノーで混合物を使用する。こ 含有する。との加水分解は酢酸のような酸試剤のこれらの条件下では、形成される生成物、すなわち 作用によって完了される必要があり。呼じかじてラック。まったかれるれた。またいであった。(IV)Rが全のもは、またな セミ又は光学活性 trans ー3・3ージメチルー2 の第一CH3)は、ある量の遊離できでとラールVを伴奏を言う。 日,"是这样"的第三

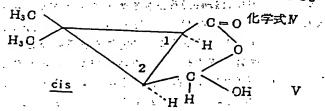
性媒質で処理して得られる。この加水分解は、cis れるこれらすべての反応は、可能な酸化を最大限 15 一構造を乱さないように比較的弱い条件下で行な。 回避するために不活性雰囲気下で行なわれる。さのため、水のみ、或いは水と別の溶媒 とのようにして得られた、trans一構造の型皿の(例えばメダノール又はエタノールのようなアルッド 化合物を、光学活性系で実施する場合に仕写る。対象にコール、現状エーテルはまという又はジメチルホットルで 化をさせないで、cis マ構造のエピマ学化合物に、 プムブミドのようなブミドラとの混合物よりなる一系であ

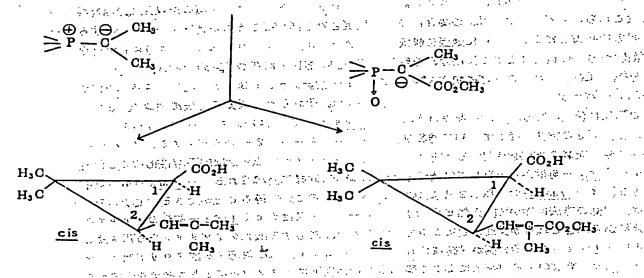
りも熱力学的に安定であることは知られており、ロースは個えば重炭酸ナトリウムの希水溶液を利用する 医海巴亚氏性 经成本 医神经性 医电影

しかしながら、水性ソーダ液のようなあまりに 強いアルカリ性媒質については忠告した方がよい。

ラセミ化を行なりことになろう。 マシェリー・30 ては水/シオキサン媒質又は水/炭酸ガス媒質を 使用することからなる。シャー・アインでは、ベートン・

本発明の方法の最後の工程(特に1 - cis -菊 酸及び! — <u>cis</u> seg・<u>trans</u> ーピレトリン酸を製 造する場合を化学式Nに要約する)は、同様に注 目すべきである。





工业公司 海拔

1 - cis seq. trans ーピレトリン酸 I B (アルキルーCH3)

事実。cis一番造の化合物Vから出発して中心では、てトリフェニルアルキルホスホニウム塩又はホス 化合物の望ましくない生成を引きおとす効果を持 つであろう反転も起させないで、したがつて最初 から処理を行なり生成物の立体化学を変更させな いて、IA又はIBのような化合物の不飽和鎖を、 再構成する必要があつた。

ととに、 ヘミアシラール Vをりんのカルポアニ オン性試剤V(塩基性媒質中では型Vaのイリト の形で存在し得る)によつて処理することによつ て所望のcis - 構造の化合物 I を得ることが可能 であることがわかつた。

試剤VIの中では、トリアリールアルキルホスホ ニウム塩、特にトリフエニルアルキルホスホニウ ム塩 (これは強塩基の影響下では型Ⅵ a のアルキ リデンホ スホランを生ずる)、 (トリスジ アルキ アルキル アミノ) アリール] アルキルホスホニウ ム塩及び(シアルキルアミノジアリール)アルキ ルホスホニウム塩しこれらは強塩基の作用下では 同様に型 Viaのイリドを生ずる)、並びに酸素化 インオキシド、ホスフィン酸エステル及びホスホ ン酸エステルしこれらは強塩基性試剤O存在下で は型Nbのカルポアニオンの形で反応する)を挙 げることができる。

本発明の方法を実施するためには、試剤Mとし 45 このようにして得られた化合物は、僅かな量の

WARREN BOND A THE の立体配置の何ちの反転も、特に trans 一構造の 20 ホン酸エステルを使用することが好ましいように 思われる。

この反応は、ウイツチッヒ反応及び合同反応、 特に所望のイリド又はカルポアニオンを発生する 塩基性試剤としてアルカリ金属水素化物、アルカ 25 リ金属アミド、有機リチウム化合物又はアルカリ 金属丁ルコラートを使用し、 溶媒としてジエチル エーテル、テトラヒドロフラン又はジメトキシエ タンのようなエーテル、ジメチルホルム丁ミドの ようなアミド、アルコールとそのアルカリ金属ア 30 ルコラートの混合物、又はペンゼン若しくはシク ロヘキサンのような炭化水素を使用する 通常条件 下で行なわれる。

しかして、0・0ージエチルー1ーメトキシカ ルポニルエチルホスホネートと対応するラセミ又 ルアミノ) アルキルホスホニウム塩、C (ピスジ 35 は光学活性 cis -3 ・3ージメチルー2ージヒド ロキシメチルシクロプロパンー1 ーカルポン酸の ラクトンとをナトリウムアミド又はナトリウムメ チラートの存在下に縮合させることによつてラセ ミ又は光学活性 <u>cis</u> seq. <u>trans</u> 'ーピレトリン酸 されたり人化合物の活性化誘導体、例えばホスフ 40 が製造され、或いはトリフエニルイソプロビルホ スホニウムヨーダイドと同一の対応するラクトン とを水素化ナトリウムの存在下に縮合させること によつてラセミ又は光学活性 cis 一菊酸が製造さ れる。

望ましくないエピマーを含有するかもしれない。 との場合はこれらのエピマーは、類似の場合に使 用される標準的な方法によつて、特に適当に選択 した光学活性塩基との結合によって又は分別蒸留 によつて分離される。とれらの分離に関する詳細 5 は実験の部で後述する。

本発明の最初に使用される <u>trans</u> - 菊酸のラセ ミエステルは、周知の方法に従つて、特に特許第 521183号に記載の方法を使用することによ ことができる。 d — trans!—(1R, 2R)系の エステルは、周知の方法に従つて、天然ピレトリ ンの加水分解から誘導されるか又は合成によつて 得られるdl - trans - 菊酸の分割から誘導され る天然 d - <u>trans</u> -菊酸のエステル化によつて製 造するととができる。この分割は、特にカンブベ ル (Campbell)によってJ. Sci. Food., 3., 189(1952)に記載の方法に従つて、又は 特願昭43-46620号に記載の方法に従つて 実施することができる。この後者の方法は、d — 20 trans - 菊酸(1R, 2R) OD(-) - three -

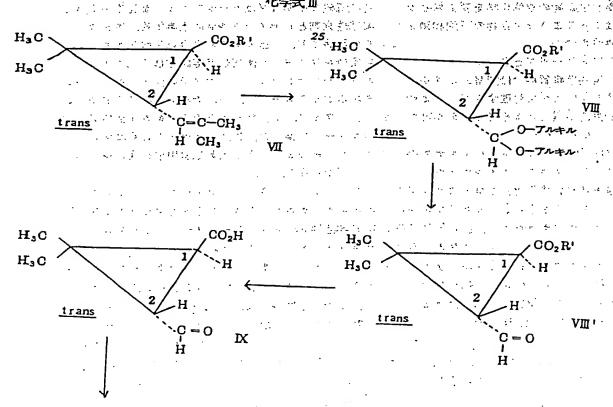
ロパンー1・3ージオール塩の溶媒又は適当な溶 媒混合物(例えば15%のメタノールを含有する メタノール/イソプロピルエーテル)中における 選択的不溶性化に基づくものである。

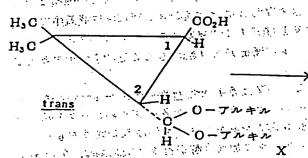
1-<u>trans</u>-(18,28) 来のエステルにつ いては、それらは、周知の方法に従って、dl trans - 菊酸のそのL(+) - threo - 1 - p -ニトロフエニルー2 ージメチルアミノブロバンー 1・3ージオール塩の選択的不容性化による分割 って、 d1 - trans - 菊酸から出発して製造する 10 によって同様に誘導される! - trans - 菊酸のエ ステル化によつて得ることができる。しかして、 dー、1ー又はラセミ<u>trans</u> - 菊酸のメチルエス テルは、対応する酸にジアソメタンを作用させる ことによつて、又は対応する酸クロリドをピリジ 15 ンの存在下にメタノールによりエステル化すると とによつて製造することができる。

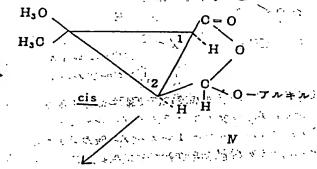
dー,1ー又はラセミ <u>trans</u> -菊酸の t ープチ ルエステルは、対応する trans -菊酸のメチルエ ステルにアルカリ金属と下るチラ言語を反応させる。 こころうか交換することによって得るでとかでき、第二次 ر ين م 概要你成立不必要得要必然心、下了多數四分行

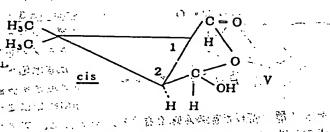
本発明の原料製造方法は、次の化学式皿・デージャン

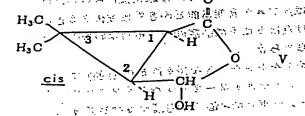
化学式皿



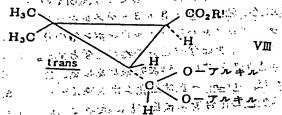






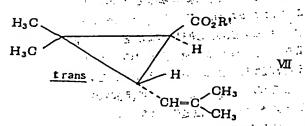


ns - 菊酸)又はその低級アルギルエステルを低 H₃C、300 hg m y 5 20 れた酸化化合物の逗元的分解を選元剤の作用によ つて行ない、得られた次の式



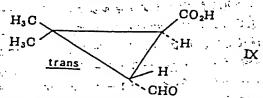
ルシクロブロバンー1-カルボン酸を、2-位の 立体配置が化合物 V の立体配置とは反対であるラ。 (この式でRUは前記の意味を有し、 セミ又は光学活性 trans - 菊酸又はその低級ブル、30、換基は低級ブルギル基を表わす)のラセミ又は光 3.

との方法は、次の式 VII (1) Communication

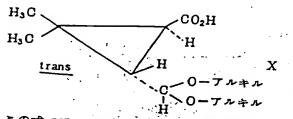


(この式でR! は水素又は低級アルキル基を表わ す)のラセミ又は光学活性 trans - 3・3ージメ シクロプロパンー1ーカルポン酸しすなわち<u>tra-</u>

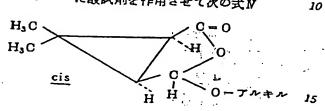
ことにな、学話性シアのギルケタールを酸試剤の作用によっ で、て加水分解じて対応する2ーポルミル誘導体を得、 たしてR、が低級アルギル基を表わす場合に比不 活性多曲気下に塩基性試剤の作用によってけん化 35. し、得6れた次の式 IX*



、のラセミ又は光学活性2-ホルミル誘導体に低級 アルカノールを反応させ、1-位及び2-位の立、 体配置が対応する出発化合物と同一であり且つ次 . **の式** X



(との式でアルキル置換基は前記の意味を有する) の得られた <u>trans</u> ー3・3ージメチルー2ーホル ミルシクロプロパンー1ーカルポン酸のジアルキ ルケタールに酸試剤を作用させて次の式N



(この式でアルキル置換基は前記の意味を有する) のラセミ又は光学活性 <u>cis - 3 * 3 - ジメチルー</u> 2-ホルミルシクロプロパン-1-カルポン酸の、こ へミアルキルケタールのラクトンを得じての化合 20 物に水性媒質(この水性媒質は僅かに酸性であり) 又は塩基性であり得る)を作用せしめて、所望の ラセミ又は光学活性 <u>cis</u>ー3・3ージメチルー2 ーホルミルシクロプロパンー1 ーカルボン酸の分 子内へミアシラールを分離するととを特徴とする。25

本発明の方法の変法は、特に特異な転移を包含 する。これは、 trans -立体配置の化合物Xを cis -立体配置の化合物N に変換し、次いで cis - 立体配置の化合物 Vに変換するととに関する。

ーホルミルシクロプロパンニ 1 ーカルボン酸のジ アルキルケタールは、酸試剤を作用させる と生成 アルカノールを脱離して、2-位の立体配置が対 応するシケタールの立体配置と反対である光学活 性 cis - 3・3ージメチルー2ーホルミルシクロ 35 プロパンー1ーカルポン酸のへミアルキルケター ルのラクトンを生じ、次いで加水分解によつて、 その立体配置を保持して、環状へミアシラールγ の形で存在する 対応光学活性 <u>cis</u> ー 3 ・ 3 ージメ チルー 2 ーホルミルシク ロブロパンー 1 ーカルポ 40 6. ン酸を与えるととは驚くべきことである。

この変法は、その適用の態様において、次の点 によつて特徴づけることができる。

1. オソノリシス及び生成した酸化化合物の還元 は、前記の方法に従つて本発明の方法によつて 45 7.

- 行なりことができる。 非カルポニル化不純物を 排除するために、溶媒の除去後に酸性媒質中で 試薬T(トリメチルブミノアセドビドラジド) による処理を実施できることは注目すべきであ
- 2. ラセミ又は光学活性 <u>trans</u> 3 ・ 3 ージメチ. ルー2ーホルミルシクロプロパンー 1 ーカルポ ン酸のジアルキルケタール又はその低級アルキ ルエステルの加水分解を行なう酸試剤は、酢酸 である。
- 3. <u>trans</u> 3 · 3 ジメチルー 2 ホルミルシ クロプロパンー1ーカルポン酸の低級アルキル エンテルVIII(R! ー低級アルキル)のけん化 は、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムのよ うなアルカリ金属水酸化物の如きア*ン*カリ試剤 の作用によつて具合よく行なわれる。このけん 化は、アルカノールのような有機溶媒の存在下 に行なりことができる。 けん化及びその後の処 理は、アルデヒド官能基のどんな酸化もできる だけ避けるように不活性雰囲気下に行なわなけ ればならない。
- 4. ジアルキルケタールXを得るために <u>trans</u> ー 3・3ージメチルー2ーボルミルシクロプロバ ンー1 ーカルポン酸 IX と縮合させる低級アル カノールは、特にメタ ある。
- 5. とのけん化中の水の排除は、反応混合物を蒸 留し、その蒸留物を脱水剤、例えば硫酸マクネ シウム又は破骸ナトリウム、いわゆる「シリボ、 事実、光学活性 trans - 3・3 - シメテルー 2 *30 *ライト* (脱水されたアルカリ金属アルミノシ ** 「リケート」、いわゆる * シリカゲル * (脱水シ ☆紙ごりカゲル)又はいわゆる・ドリエライト!(無ご 水硫酸カリシウム)上に循環させることによつ で具合よく行なわれる。, IX とアルカノールと の縮合中、水の除去は、連続的蒸留と反応混合 物の容積を一定に保つような態様でのアルカノ - ルの同時 菸加と によつて一様に 達する ことが できる。との後者の方法は、水と共沸混合物を 形成しないメタノールには適用できない。
 - ラクトンNを得るために、<u>trans</u> 3・3 -ジメチルー 2ーホルミルシクロプロパンー 1 ー カルポン酸のジアルキルケタールXに作用させ る酸試剤は、特にpートルエンスルホン酸又は ペンセンスルホン酸である。
 - trans ー3・3ージメチルー2ーホルミルシ

クロプロパンー1ーカルボン酸のジアルキルケー、エステル・カアンニー、は一味のでは、ウートには、

の如き第三の溶媒の存在下に加熱することにより、エタノール)。カール・スケースを 有利に起こる。

次の各例は本発明を例示するものであるが、と、 号に記載の方法に従って得られる。

製造:

ルエステル(I、R--CHa) オニルを数分にわたつて1 商子つ入れ、周囲温度 ルエステルを含有する 2 9.3 5 g の粗製の d 1 gの1-trans-菊酸クロリド(1S,2R)を、 成物中に5.0 ccのメダノール、20 ccの水及び 得る。

bp = 65 C/0.4 mHg.

ラセミ 酸の分割によつて、例えば、特願昭43-40 溶媒を除去し、再蒸留した後に21gのd١-4 6 6 2 0 号に記載の方法に従つて、それのD (+) - threo -1-p-=トロフエニルー2-ジメチルアミノープロパンー1・3ージォール塩 中間体によって得られる。 工程B:1-trans -菊酸(1S,2S)メチル、45 メチルエステルから出発してエステル交換によつ

タールXに対する酸試剤の作用によって生成す。80ccの石油エーテル(bp-35°~70c) るアルカノールの除去は、アルカノールと共沸。 と80gの1- trans -菊酸クロリド(18,28) 混合物を形成する第三の俗媒を同時に添加し又 との混合物中に、冷却しながら55ccのメタンー は同時に添加しないで蒸留することによつて行。5。ルと65ccのピリジンとの混合物を1滴すつ違入 ・マンタスコント 4.8時間かきませい有機相をデガンデーショ 8. cis - 3・3 - ジメチルー2 - ホルミルシク ンによつて分離し、それを塩酸水溶液。重炭酸ナ ロブログンー1ーカルポン酸のヘミアルキルグ、 トリウム水溶液、水で順次洗浄し、次いで乾かし タールのラクトンNの加水分解は、このラクト、 滅圧下に濃縮乾固させ、次いてそれを充分を真空 ンを水性媒質中で、そして恐らくメタノール又 10 下に再蒸留し、75.6 gの1 - trans - 菊酸(18. はエタノールのようなアルカノール、環状エースター28)のメチルエステルを得る。 bp - 56℃/ テル又はジメチルホルムアミドのようカアミド 0.15 mHg 、 $(\alpha)_{D}^{20}=-19^{\circ}$ (c=14%

つて具合よく行なわれる。とれは、僅かに酸性 類似の態様でdー trans - 菊酸(in R, 2R) の水性媒質中で、例名は水/酢酸媒質中で、又、15 又はラセミ trans - 菊酸から出発して、To -trans は例えば重良酸ナトリウムの希水溶液を使用す。 一菊酸(1R,2R)のメチルエステル又はラモ る僅かに塩基性の水性媒質中で実施することが、 ミ trans -菊酸のメチルエステルをそれぞれ得る。 できる。しかしながら、水性ソーク液のような、 また、dl -、dl-又は1-trans 菊酸クロリ あまりにアルカリ性の媒質に対しては忠告した。とをメタンール以外の低級アルコールによってエ 方がよいようだ。この加水分解は、周囲温度で、20.ステル化してい類似の方法では「一文は」 水/シオキサン媒質又は水/炭酸ガス媒質中で、perans 菊酸の各種低級ブルキルエステルを得る。 d-trans - 菊酸は、特願昭43-46620

んな場合においても本発明を限定するものではな、、製造II:dli-trans - 菊酸-1ープチルエステ CHI, R==C(CH))

300000トルエン中に窒素雰囲気下に38g 製造 I:1-trans - 菊酸(18,28)のメチュ のカリウムエープチラニトと26.6 gのd T-工程A:1-trans - 菊酸クロリド(1.5.25) ませ、次いで+3.5 たを越えないようにして200 140ccの石油エーテル(bp.=35°~,70c)。30ccの2N塩酸水溶液を導入し、有機相をデカンデ 中に 7 3.5 gの ! - trans - 菊酸(18,28) (注を参照せよ)を人れ、次いで3.5ccの塩化チュニ溶媒を液圧蒸留により除去した後にデジ量のメデ に2時間かきませ、揮発性留分を滅圧蒸留によつ trans - 菊酸ー t ープチルを得る。前記メチルエ て除去し、次いでもつと高い真空下で蒸留し、80 35 ステルを除去するために、この2 9.3 5 gの担生 1.50ccの2Nソーダメタノール容液を加える。 注:1-trans - 菊酸-(18,28)は、特に、よって、次のでエーテル抽出によって除去する。 trans - 菊酸の t ープチルエステルを得る。 b g = 1 1 2 $^{\circ}$ 1 5 $^{\circ}$ Hg? $^{\circ}$ n 26 = 1.4 5 3 0. 類似の態様で、ラセミ 又は光学活性 trans 一菊 酸のその他の低級アルキルエステルを、対応する

て製造する。この方法は特に第二又は第三アルコ 75.9gを窒素下に30℃に温めることによつて

l - cis, seq. trans (プピントリン酸(18,2R)) 立体配置の(1)。)

工程A: trans-3:3-ジメチルー2ーホルミ・ NMRスペクトル(ジューテロクロロホルム) ルシクロプロパン-1-カルポン酸(15,28) 次の如く分析される: のメチルエステルのジメチルケター<u>ル</u> [R = -CH₃、アルキル=-CH₃ 及び trans (18.28) Mhz のシグナル; 立体配置の(II'))。 15 1 - 位及び2 - 位の水素に相当する147.8 オンンによる処理。 Mhz のシグナル(二重線);

メタノール 7.0 0 cc に溶解させた 1 - 1 rans - エステル官能基のメチル水栗に相当する 2.2.4 菊酸(1S,2S)のメチルエステル70gの浴 液(一80℃に冷却させた)にオゾン流れを約3.5 アルデビト官能基の水素に相当する 5 7 3 Mhz 時間通し、次いで温度を常に一8.0℃に維持しな 20 ののシグナル(二重線)。 がら過剰のオンンをアルゴン流れによって駆逐すがの。知る限りでは、この化合物は文献に記載されて、 1.久元以本一日 新维尔德· 1207美元 1957年 "**从老师。** ジメチルチォエーテルによる遠元 工程C: cis -3・3-ジメチル

そしてそれにかきませながらジメチルテォエーテ: 25 ポン酸(1S , 2 R)のラクトン又は cis - 3・・ ル7gccを加える。温度を約20℃に上昇させ、 3ージメチルー2ーホルミルシクロプロパンー1 そして反応混合物を撹拌及び窒素下に数時間保つ。 ーカルポン酸(18、2R)のメテルヘミケター 灰圧下における然留によつてメタノールを除去し、 ルのラクトン(R =ーCH.及び cis ー(18) 残留物を塩化メチレン中に溶解させ、重炭酸ナト リウムの水溶液で次いで水で洗浄し、脱水し、そ 30 メタノール 5 7 0 cc にナトリウム 1 6.9 g を窒 してそれを滅圧下に濃縮乾固させる。

ホルミ ルシクロプロパンー1ーカルポン酸(18) 2S)のジメチルケタールのメチルエステルを含 有する油状物 7 5.9 gが得られる。 : .

いない。

ルンクロブロパン―1-カルポン酸(1S.2S) のメチルエステル [$R=-CH_s$ 及び trans -(1S, 40 ウムの飽和水溶液で洗浄し、脱水し、液圧下に浸 2S) 立体配置の(皿))

酢酸 30%を含有する水溶液 560 cc中化、 trans -3・3ージメチルー2ーホルミルシクロ ブロパ ンー1ーカルポン酸(18,28)のメチ

ールに好適である。 溶解させる。80c にかける 15分後、冷却し、 例 1: cis -3・3-ジメチル-2-(2) - メトキ リウムの水溶液で、次いで塩化ナトリウムの水溶 シカルポニルー trans - 1! - ブロペニル)シク 5 液で洗浄し、脱水し、真空下で濃縮し、そして黄 ロプロパンー1ーカルポン酸(18,2R)又は 色液体の形態で<u>trans</u> - 3・3 - ジメチルー2 -ホルミルシクロプロパン-1-カルポン酸(1S. [cis - (1.S, 2.R)立体配置の(*IB)又は 2S)のメチルエステル(bp=96℃/14mm R₂=-CH₃, Z=CO₂CH₃ 及び cis(18,2R) Hg) 5 3.5 gを得る。2・4-ジートロフエニ

3 - 位のメチル水業に相当する 7 9 及び 8 2

Mhz Oシグナル

上で得られたメタノール性溶液を一40℃にし、シンヒドロキシメテル)シクロプロパンー1ーカル 2 R) 立体配置の(N))

案雰囲気下に少しづつ導入し、次いでナトリウム との方法で、trans-3・3-ジメチルー2- が完全に使用されたときにtrans-3・3ージメ チルー2ーホルミルシクロプロパンー1ーカルボ ン酸(18,28)のメチルエステル57.2gを 35 導入し、反応混合物を選流させ、それを 3 時間保 知る限りでは、この化合物は文献に記載されて ち、冷却し、 液圧下における蒸留によつてメタノ ールを除去し、0℃に予め冷却しておいた塩酸の 工程B: trans - 3・3ージメチルー2ーボルミ 4 N水溶液2 0 0 cc で酸性化し、水性層をエチル エーテルで抽出し、エーテル抽出物を塩化ナトリ 縮乾固し、かくして <u>cis</u> - 3 · 3 - ジメチルー 2 ー(メトギシヒドロキシメチル)シクロブロバン -1-カルポン酸(1S,2R)のラクトンを含 有する油状残留物52.4gが得られる。

ルエス テルのジメチルケタールを含有する油状物 45 知る限りでは、この化合物は文献に記載されて

26

せた cis - 3 · 3 - ジメチルー 2 - (ジヒドロキ, 工程D: cis - 3・3-ジメチルー 2-(ジヒド・・ シメチル)シクロプロパンー 1 - カルポン酸(18, ジュ ロキシメチル)シクロプロパンー1 -カルポン酸 2 R)のラクトン 6 g の溶液を加え、そしてそれ (18.2R)のラクトン又は cis - 3・3 - ジ を+ 5℃で2時間がきませる。反応混合物を氷と メチルー2 - ホルミルシクロプロパンー1 - カル 5 塩酸の2N-水溶液100ccとの混合物中に注入 メン酸(18,2R)の分子内へミアンラール・する。エーテルによる抽出及び溶剤の除去によっ [cis (18,2R) の立体配置の(V)] て、粗生成物 8.0 6 g が得られる。 例1の工程Cで得られたcis - 3・3-ジンチ b) cis seq. trans -ピレトリン酸(18,2R)の ロバンー1ーカルボン酸(18)2R。ブのラクト 10 水10%を含有するエタノール14.3 cc中に上 ンを含有する油状残留物52.48を水260℃及 記の粗生成物を導入し、60℃に温め、溶液に右 びジオキサン13(0,ccで処理する。C混合物を2時、 旋性αーラエニルエチルアミン 6.9 g を加え、モ 間還流させ、冷却し、滅圧下における蒸留によう。れを徐々に晶出させ、形成された沈殿物を吸引減。 て景縮範囲し、残留物をエーテルと塩化メチレン、過によって分離し、乾燥させ、そして cis - 3・ との混液中に溶解させ、溶液を脱水し、カーボンド15 3ージメチルー2ー(21 ーメトキシカルボニル プラックで処理し、そしてそれを滅圧下における。 - trans -1 -プロペニル)シクロプロパンー 蒸留によつて濃縮乾固する。 残留物をインプロピ 1 ーカルポン酸(13,2R)の右旋性 α-フェ ージメテルー2-(ジヒドロキジメチル)シクロ電話ニ+220)10.28が得られる。 プロパンー1ーカルボン酸人1R,2R)のラグ 20 知る限りでは、cis,seq. trans ーピレトリン この生成物の試料をインスロビルエーテル中で、サデン塩は文献で知られていない。 再結晶させる $[mp=1:1:6 \ C, [a]^{20}$ = + $[a]^{20}$ = + $[a]^{20}$ $[a]^{20}$ = + $[a]^{20}$ $[a]^{20}$ $[a]^{20}$ $[a]^{20}$ $[a]^{20}$ $[a]^{20}$ $[a]^{20}$ 103°(c-09%、エタノール)]。 ・・・・・・・・・・・・・・・・ 塩酸の2N水溶液51ccとエチルエーテル10 理論値: C%-5.9.1.4, H%-7.0.9 実測値: 59.3 (18.7.3) (18.7.3) (18.7.3) 知る限りでは、この化合物は文献に記載されて 2R)の右旋性 α-フェニルエチルブミン塩10.2 「Andrews Transaction And Andrews gを問題温度で溶解させ、溶液をエーテルで抽出。 工程E: cis-3・3-ジスナルー2-625-30 L エーテル抽出物を水洗し、脱水し、溶液を除っ メトキシカルボニルー trans: - リーズロペニル) | ** 去し、そして l - cis - 3 , 3 - ジメチルー 2 - ・・・ シクロプロパンー1ーカルボン酸(18:22R) (2! ーメトキシカルボニルー trans - 1! ープ。 又は1 — cis seq. trans ーピレトリン酸(18, ロペニル)シクロプロパンー 1 ーカルボン酸(18, 2R) (α)20=- 1 2.5° (, c=1%, 四塩化 2R) シ 反応 テトラヒドロフラン 3.6 cc中に窒素雰囲気下に、生成物の試料を右旋性αーフェニルエチルアミ ナトリウムアミド(濃度92%)3gを導入し、 ン酸の2回の晶出、次いで酸加水分解によつて精

次いでテトラヒドロフラン2 4 cc中に溶かした 0・ 製する。(mp=76τ、(α)20 =-1 2.5° 0-ジエチル-1-メトキシカルポニルエチルホ (·c-1%、四塩化炭素) J。 スホネート[この化合物はエイチ・ダブリュー・ 40 分析: C1, Hio O4 (212.24) クーパー他の方法(Am.Soc. 79,1963 理論値: C%=62.25 H%=7.60 - 実測値: 6 2.5 (1957)を適用することによつて製造された) 1 6.2 gの溶液を導入する。反応促合物を 7 5 C NMRスペクトル(ジューテロクロロホルム) で2時間かきませ、ナトリウムアミド1.8gを加 NMRスペクトルは、環の cis 立体位置及. え、次いでテトラヒドロフラン42cc中に容解さ 45 ぴォレフィン性鎖の・trans・立体配置に一致す

5.

次の如く分析される

3 一位のメチル水素に相当す Mhz のシクナル

側鎖のメデル水業に相当する1

エステル官能基のメチル水素に相当す Mhz のシクチル

側鎖の二重結合の水素に相当する 1 - 位のカルボニル水業に相当する 6 3 4 Mbz のシグチル。意理書を登り

知る限りでは、小一では一3・

ーピープロペニル)ションテスジニュ ン酸(18~2R)又は化一では5一角酸(18・ 2R) (cis(IST2R)立体配置の(IA 又はR₁ = Z = - CH₃及びcis(Tis

を 4時間維持し、冷却し、それに cis - 3・ ジメチルー2-(ジビドロキシメチル)シクロブ、30 (1S, 2R) (B)-4.20 gを得る。 ロパンー1ーカルポン酸(18.2R)のラクト ン10gを加え、再度遠流に戻し、遠流を1時間 維持し、冷却し、溶剤を液圧下の蒸留によって除。 去し、エタノールを加えて過剰の水素化ナトリウ ムを分解し、水及び氷を加え、撹拌し、水性層を、 塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン抽出物を塩 化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、塩化メテレ ン抽出物を取出し、主要の水性層を水性洗浄液と 一緒にし、かくして得られた水溶液を酸性化し、 それを 塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン抽出 物を水洗し脱水し、そしてそれを濃縮乾固させる。

トリフエニルイソプロピルホスホニウムヨーダ イトは、ジョージ・ウィティッグ・ディト ウイテンパーグの方法(Annalen 606 (1957)を適用して調製し得る。

b) 1 - trans - 菊酸(1S, 2S) の分離 メタノール27.5 00中に容解したり上(+) threo-1-p-=トロフエニルー2-ジメテル プミノブロバンー1 · 3 ーシオール1 4 3 gの答 液に、残留油(9.9%)を温めて溶解させる。イ ソプロピルエーデル 1 1 ccを加えい + 5℃ に徐冷 し、晶出させ、形成した沈殿物を吸引波過し、食 燥させ、そして粗! - <u>tráns</u> - 菊酸(18,28) 塩14.16gを得る。ミスタノニルどイツフロビル 4 2 6 Mh 2 のシクナル (二重線) : (二面線) : (□和線) : (□和線) : (□和線) : (□和線) : (□和k) : (□和 の回吸のために別に取っておく(母液A)。

ニイソプロピルエミデルとファノールとの混液 (2/1)中で粗塩を晶出させ、そしてリー 2-(2) -メトキシカルボニルー trans -1- trans - 菊酸(-1.8, 2.8) のL(+) - three -1-p-ニトロフエニルー 2-ジェテルナミン プロパンー1・3ージオール塩102gを得る。 との塩を塩酸の2N水溶液中に導入する。混合物 。を周囲温度で3.0分間かきませば水性層をデチル 20 ウムの飽和水溶液で洗浄し、脱水に、成圧下に濃 会 縮乾園し、そして F- trans - 菊酸(1 S , 2 S) (α)20 = -18° (c=1%, xs/-n) ラスタル38800000000**を得る。** ""我是"我没了我''就是我的我的。"

a 泉川 (18,2R)の製造 シメトキシエタン 2 0 0 cc中で、水素化ナトリ 25 例 2 の節 b) で得た母液Aを液圧下に濃縮乾固 ウムの4.0%ワセリン油中型懸濁液1 5.6g及び、する。残留物を塩酸の2 N水性溶液に導入する。 トリフェニルイツプロビルホスホニウムヨーダイ 周囲温度で3.0分間がきませ、水性層を塩化メデ ド45 gを導入する。反応混合物を選流し、それのアンで抽出し、塩化メテレン抽出物を水洗し、脱 3元。水山、機縮乾固させ、そじて粗!一cis 一菊酸 の厳は次の2つの方法で精製し得る。

- 1...(リ) ーキニン塩による ! ー cis - 菊酸 (18. 2 R) の精製

gエタノール 4 cc中に容解させた左旋性キニン塩 35 基2 g の容液に担1 - cis - 菊酸(B)1.054 g を温めながら溶解させる。水1 cc及びインソロビ ルエーテル3ccを加え、次いでそれを5c に徐冷 する。晶出を完了させ、吸引濾過し、乾燥させ、 そして3・3ージメテルー2ー(21 ーメデルー 40 1'ープロペニル)シクロプロパンー1ーカルボン 酸(18,2R)の1ーキニン塩(mp=110c) 2.06 gを得る。母液の資縮によつて、キニン塩 (mp=110℃) 0.152gの第2回目の収量 、を得る。

上で得たキニン塩の第1回目及び第2回目の収

量を一緒にし、そしてそれを塩酸の2N水溶液中 -- CO₂CH、及び cis (1R, 2S)立体配置の に導入する。周囲温度で3.0分間がきませ、小水性 展をモーテルで抽出し、エーテル抽出物を水洗し、工程A: trans - 3・3-ジメチルー2ーホルミ プロパン-1-カルポン酸(-1 S., 2 R.) 又は1 (1 R. 2 R.) 立体配置の(II)、R=-CHs, - cis - 菊酸(1S, 2R)(mp-4:0で、**** [a)38 -36 (c=1%、エタノール)」 例1の工程Aにおけると同様の態様で、d-0.66gを得る。

エニルエチルアミン 1,5 g の溶液に、相 1 - cis せる。+5℃に徐冷し、日間比を完了させ、火吸引減。15%。 過し、乾燥させ、そして3・3-ジメデルー2-** 工程B: trans-3・3-ジメチルー2-ホルミ・シッ (2' ーメテルーリーズロペール)シグロプロストラルシクロプロペンー1ーカルボン酸(AR.2R) ンカルボン酸(118,2R)のローブエニルエチ のメチルエステル(trans(1R,2R)立体配 ルナミン塩(m,p,一塩3:0℃)※1991355gを得る。2 置の(皿)、R---CH。)。 R---CH。) はくかんそうしかったとうか 母液の機縮によって、2回目の収量 0.2.6.5 g を 20 例1 の工程Bにおけると同様の態様で、 trans

αーフェニルエチルブミン塩の上記2つの収量 を一緒にし、そしてそれを塩酸の2N水溶液に導 入する。周囲温度で3.0分間かきませ、水性層を エテルエーテルで抽出し、エーテル抽出物を塩化 ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、脱水し、液圧 下に機縮乾固させ、そして3・3ージメデルニ2 ー(2)ーメチルー 11パープロペニルブジクロブ ロパンー1ーカルポン酸(18,2R)又は1cis - 菊酸(1S, 2R)(mp=40で、[α]2030 --39°(c=1%、エタノール)]1.21g これるとははいまれて考りなった場 を得る。

1-<u>cis</u>-菊酸(1S,2R)の1-キニン塩 1-cis-菊酸(1S,2R)の(+)α-ブェ ニルエチルアミン塩及び1 - cis - 菊酸 (18,2k) は、アイ・ジー・エム・キャンプペル及びエス・ エイチ・ハーパー(J. Sci. Food. Agr. 3,189 (1952)によつて得られた化合物と同一であ 80

例 3:

cis - 3・3-ジメチルー 2-(21 ーメトキ シカルポニルー trans ー1'ープロペニル) シクロ プロパンー1ーカルポン酸(1R、2S)又はd - cis seq. trans ニピレドリン酸[cis'('1R', 2 S) 立体配置の(IB) 又はR -- CH₃、Z 45 工程D: cis - 3・3-ジメチルー2-(ジヒド

 $C^{*}(I)$

脱水し、渡縮乾固させ、そして3×3-ジメテル ルンクロプロパン-1-カルボン酸(-1 B, 2R) -2-(2' -メチル-1-プロペニル)シグロ 5 のメチルエステルのジェチルケタール(trans アルキルー CH3)

trans 一菊酸(IR, 2R)のメチルエステル 2. (d)、- g-フェッルエチルスペジ塩による 10 1 0 6 gから出発して、 trans = 3 < 3 - ジメチュルト 1 - cis - 菊酸(-1 S = 2 B) の製造 哲学 (1 S = 2 B) の製造 (1 S = 2 B) の エタノール10cc中に容解させた右旋性αニブ 酸(1R,2R)のメデルエステルのシメチルケー。 タールを含有する油状物116gを得る。 ー菊酸(1S,2R)(B)2085gを溶解されていな。知る限りでは、化合物は文献に記載されていな。

得る (mp=130℃,) るとことなった。 シャン・ロース・3・3ージメチルー2ーホルミルシクロプロバットウン ンー1ーカルポン酸(1R,2R)のメチルエス テルのシメテルケタールを含有する油状物1.16 gから出発して、<u>trans</u> - 3・3 - ジメチルー 2 ーホルミルシグロプロパンー1ーカルポン酸(IR, 2 B) のメナルエステル 8.5 gを得る。テート

知る限りでは、この化合物は文献に記載されて、 いない。 工程C: cis -3・3ージメチルー2~6メトキ

シヒドロキシメチル)シクロプロパン-1-カル ポン酸(1R, 2S)のラクトン又はcis - 3,・ 3ージメチルー2ーホルミルシクロプロパンー1 -カルポン酸(1R,2S)のメチルヘミケター ルのラクトン(R'=-CH₃ 及びcis (1R.28) 立体配置の(N))

例1の工程Cにおけると同様の態様で、trans -3・3ージメチルー2ーホルミルシクロプロバ ンー1ーカルポン酸(1R,2R)のメチルエス テル127gから出発して、 cis -3・3 -ジメ 40 チルー2ー(メトキシヒドロキシメチル)シクロ プロパンー1ーカルポン酸(1 R, 2 S) のラク トンを含有する油状残留物100gを得る。 知る限りでは、この化合物は文献に記載されて いない。

ロキシメチル) シクロプロパンー1ーカルボン酸 (1R,2S)のラクトン又は cis -3・3ージ メチルー2ーホルミルシクロプロパンー1ーカル ポン酸(1 R. 2 S)の分子内へミアシラール。

のラクトンを含有する油状残留物100gから出。 固させる。 発して、cisー3・3ージメチルー2ー(ジヒト 10 カルボニル化不純物を含まない上記で得られた ロキシメチル)シグロプロパンニューカルポン酸 (1R,2S)のラクトン(mp=116で) 5 7.7 gを得る。 こうべん

この生成物の試料をイソプロビルセーテル中で 晶出させる(mp=116℃、(α)20=-102° (<u>c</u>=1.1%、エタノール))。

· 分析: C7H16O3(142, 15)

理論値:C%-59.14 H%-7.09 実測値: 1 164 5 8.8 1 1 1 1 7 7.2

知る限りでは、この化合物は女献に記載され いない。とは、生成しまでは関係を発揮し

工程E: cis - 3・3-ジメチルー2-(21 メトキンカルボニルー trans ー リープロペニル) シクロプロパンー1 一カルポン酸(1R.2S) 又はd-cis seq trans ーピレトリン酸(1R

テトラヒドロフラン120m中に窒素多囲気下 にナトリウムアミド (純度95%) 10gを導入 し、 次いでテトラヒドロフラン80m中に溶解さ せて0・0ージメテルー1ーメトキンカルボニル 30 エチルホスホネート 4 6 g の溶液を一5℃で導入 する。 反応混合物を周囲温度で3.5時間がきませ、 ナトリウムアミドラ 夏を加え、次いでデトラヒド ロフラン120 cc中に溶解させた <u>cis</u> -3・3-ン20gの溶液を加え、そしてそれを周囲温度で 3時間かきませる。反応混合物を滅圧下の蒸留に よつて濃縮乾固させる。 残留物に水と氷との混合 物を加え、水性層をエチルエーテルで抽出し、こ 40 例 4: れらのエチル抽出物を取出し、水性層を酸性化し 塩化ナトリウムで飽和させ、エチルエーテルで抽 出し、一緒に集めたエーテル抽出物を塩化ナトリ ウムの 飽和溶液で洗浄し、脱水し、そしてそれを 濃縮乾 固させる。

残留物をエタノール170∞と酢酸17㎝と試 薬T(トリメチルアミンプモトヒドランド塩酸塩) 17gとの混合物中に導入する。 混合物を遠流さ せ、それを1時間維持し、次いで水と米とソーダ [cis (1R, 28)立体配置の(V)] 5 の10N水溶液25.5ccとの混合物中に注入する。 例1の工程Dにおけると同様の根様で、cis - 水性層をエチルエーテルで抽出し、これちの集合 3・3ージメチルー2ー(メドキシヒドロキシメ したエーテル抽出物を塩化ナトリウムの飽和溶液 チル)シクロプロパンー1ーカルボン酸(1R.2S)。 で洗浄し、脱水し、そしてそれを液圧下に濃縮乾

生成物を減圧下に再蒸留し、そして3・3ージメ タチルボ2ー(215一大将ドジガルボニルニ(rans ー 1 ープロペニル) シクロプロパンー 1 ーカルボ n :: ン酸(IR,2S)又はd-cis seq.transービレドリ 15 ン酸 (IR. 2S) (bp=150℃/03 ** Hg) $mp = 70 \text{ C} (明確ではない)、<math>(a)_{D}^{20} = +i1.50$ (c-1.2%。四塩化炭素)]7.3gを得る。

最初の再蒸留の間に乗てた留分をさらに再蒸留 して、上で得られた最初の収量と同じ量の2回目 の収量を得るのが可能である。

分析: C1, H16 O4 (212. 241)

理論值:C%-62.25 H%-7.60 実測值.: 7.6

NMRスペクトル(ジューテロクロロホルム)

NMRスペクトルは、環の cis 立体配置及 びオレフイン性鎖の! trans ! 立体配置と一致す 8. 次の如く分析される:

3 -位のメチル水案に相当する 7 7.5 及び80.5 Mhz のシグナル:

側鎖のメチル水案に相当する 1 1 6 及び 1175 Mhz Ovyta:

エステル官能基のメチル水業に相当する226 Mhz Ovyta;

側鎖の二重結合の水業に相当する 4 2 1 及び

Mhz のシグナル:

知る限りでは、この化合物は文献に記載されて いだい。

cis - 3・3ージメチル-2-(21 ーメチル ー 1'ープロベニル)シクロブロバンー1 ー カルボ ン酸又は d ー cis -菊酸 (1 R . 28) 〔 cis (1R,2S)立体配置の(I_A)又はZ=R₁--CH₂及び cis(1R₂,2S)立体配置の(I))

ロキシメチル)シクロプロパンー1 - カルボン酸 残留物をエタノール170ccと酢酸17ccと試験。 (cis (1 R. 2 S)立体配置の(V)) のラクトンを含有する油状残留物100gから出。 固させる 間させる 発して、cis - 3で3 - シスチルー2ー(ジヒド 10 - カルボニル化不純物を含まない上記で得られた。 ロキシメチル)シクロプロパンー1ーカルポン酸 ※生成物を放圧下に再蒸留し、そして3:3つジメ (1R.28)のラクトン(mp-116で) チャー2-(2) デーストキシカルボールー trans 自由を 57.7gを得る。***

7.7gを得る。 この生成物の試料をイソプロピルエーテル中で、シン酸(1R・2S)又はd-cis seg・transービルトリー 晶出させるでmp=116で、(α)20=-102°15ン酸(1R.2S)(bp=150℃/03 ***Hg)、 $(\underline{c} = 1.1\%, \underline{x})$ 分析: C7 H10 O3 (142. 15)

理論値:C%-59.14 H%-7.09

知る限りでは、この化合物は女献に記載されて、20 工程 E: cis = 3 - 3 - 3 - 3 デディン 2-(21.-メトキシカルボニルニ trans ー リーブロベニル)。 シクロプロパン-1-カルボン酸(1R,2S) 又はd-cis seo: trans -ピレトリン酸(1R, 25

テトラヒドロブラン120cc中に窒素多囲気下。 にナトリウェアミド (純度95%) 10gを導入 し、次いでテトラヒドログラン80cc中に容解さ せて0・0ージメナルー1ーメトキシカルボニル 30 エチルホスホネート 4.6 g の浴液を一5でで導入 する。 反応混合物を周囲温度で 3.5 時間かきませ、 ナトリウムアミド5gを加え、次いでテトラヒド ロフラン120 cc中に容解させた <u>cis</u> - 3・3 -ジメチルー2ー(ジピア日本ジメチル)シクロブ 35 ::: ロパンー1ーカルポン酸(ÍR.2S)のラクト ン20 g の溶液を加え、そしてそれを周囲温度で 3時間かきませる。反応混合物を滅圧下の蒸留に よつて濃縮乾固させる。 残留物に水と氷との混合 物を加え、水性層をエチルエーテルで抽出し、と 40 例 れらのエチル抽出物を取出し、水性層を酸性化し 塩化ナトリウムで飽和させ、エチルエーテルで抽 出し、一緒に集めたエーテル抽出物を塩化ナトリ ウムの飽和溶液で洗浄し、脱水し、そしてそれを 渡稲乾固させる。

(1R, 2S)のラクトン文は cis -3 ※3、京立等 上来T(下りダデルアミノアセトヒドラジド塩酸塩) メチルー2ーホルミルシクロプロパンー1ーカル。17gとの混合物中に導入する。混合物を選流され ポン酸(1R.2S)の分子内へミアシラール スピセ、それを1時間維持し、次いで水と氷とメーダー 5.010N水溶液25.5ccとの混合物中に注入する。 例1の工程Dにおけると同様の態様で、cisー 水性層をエテルエーテルで抽出し、これらの集合 3・3-ジメチルー2ー(メトキシヒトロキシメ、 したエーテル抽出物を塩化ナトリウムの飽和溶液。 チル)シクロプロパシー1 ーカルボン酸 (1 R.28) で洗浄し、脱氷し、そしてそれを滅圧下に濃縮乾。

ション・シューリープロペニアブラクロプロバンニューカルボ、ション

mp=70で(明確ではない)、〔a〕20=±11.5° (c=1.2%、四塩化炭素))7.3 gを得る。

最初の再蒸留の間に棄てた留分をさらに再蒸留 して、上で得られた最初の収置と同じ量の2回目 の収量を得るのが可能である。

分析: C1, H10 O1 (212. 24)

理論值: C%=62.25 1 H%-7.60

実測値: 62.1 NMRスペクトル(ラ空生テロクロロホルム)

NMRスペクトルは、環の cis 立体配置及 びオレフィン性鎖の。 trans 立体配置と る。次の如く分析される:

3 -位のメチル水素に相当する 7 7.5 及び8.0.5 Mhz のシグナル・Tive たっぱい

側鎖のメチル水茶に相当する116及び117.5 Mhz のシグナル

エステル官能基のメチル水素に相当する Mhz. Overn.

側鎖の二重結合の水業に相当する 4.2.1 及び 4 2 8 Mh z のシクナル(二重線):

1-位のカルボキシル水素に相当する673 Mhz のシグナル・・・・・

知る限りでは、との化合物は文献に記載されて いない。

4:

cis - 3・3-ジメチル-2-(2) ー 1 ープロベニル) シクロプロバンー1 ー カルボ ン酸又はd ー cis -菊酸(1R,28) [cis (1 R , 2 S)立体配置の(I _A)又は2 — R₁ : 45 -CH₃及び cis(IR .2 S)立体配置の(I))

a) 反応

水酸化ナトリウンの40%のワセリン油中型緑 濁液1 1.5 g及びトリフェニルイソプロピルホス 円偏光二色性(ジォキサン) ホニウムョニダイト33.48をジメトキシエタン 148cc中に導入する。反応混合物を還流させ、5 極小 253ma それを 4 時間維持し、冷却し、 cis - 3 : 3 - ジャ かくして得られた d - cis - 菊酸(1 R.28) メチルー2ー(ジヒドロキジメチル)シクロブローは、アイ・ジー・エム・キャンプベル及びエス・ パンー1ーカルボン酸(1R,2R)のラクトン、エイチ・ハーバー[J.Sci.Food 3.189 7.18を加え、再び遠流に戻し、遠流を1時間維命(1952)」によって記載される化合物と同一 時し、冷却し、溶剤を滅圧下の蒸留によって除去。10 である。 ム エタノールを加えて過剰の水素化オトリウムは、参考例 2: を分解し、水及び氷を加え、かきませを行い、水 cis - 3・3ージメチルー2ーホルミルシクロ 性層を塩化メチレンで抽出し、塩化メデレン抽出。- プロパンー1ーカルポン酸(1S,2R)の分子 物を塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗剤し、塩化 (内へミアジラール (cis (18,2R))立体配置 メチレン抽出物を取出し、主要の水性層を水性洗 15 の(V)) 浄液と一緒にし、かくして得られた水溶液を酸性 工程A:trans - 3・3-ジメチルー2ーホルミ 化は、塩化メテレジで抽出し、塩化メデレジ抽出 シクロプロパンー1ーカルボン酸(18:28) 物を水洗し、脱水し、そしてそれを濃縮乾固させる。(trans(15,25)立体配置の(IX))

で晶出させ、そしてd - cis - 菊酸(1 R, 2 S) タノール170ccと酢酸17ccとの溶液中に導入 つきりとは限定されない)〕10.95gを得る。

キニン塩1095gを塩酸の2N水溶液20cc 中に導入する。10分間かきませを行い、水性層 を塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン抽出物を 濃縮乾固させ、そして3・3ージメチルー2ー・・ (2' ーメテルーリープロペニル)シクロプロバ ンー1ーカルポン酸(1R,2S)又はdー <u>cis</u> 一菊酸(1R,2S)[mp=約40℃、[α]²⁰D gを得る。この生成物の試料は、キニン塩の晶出 次いての 酸加水分解によつて精製される。

かくして精製された生成物は42℃の融点を有 し、その旋光能は[α] 20 -+41 C (c-1%、 エタノール)である。

との生成物のIR及びNMRスペクトルは、 cis構造を確認する。

極大 215 m#_ ==+14.6 1.2

b) d - cis - 菊酸 (1 R , 2.S.) の分離及び精 メタノール 2 5 0 cc中に 1 - trans - 菊酸 (18, 18) 2028)20度を溶解させ、温度を-80でにし、 上で得られた残留物を、水1.0%を含有する水 そして骨色の発現までオゾン化酸素流れをバップ 性エタノール15cc中に溶解させる(溶液A)。 かったで、反応混合物中に酸素流れを15 別個に、水10%を含有する水性エタノール30:一分間更に窒素流れを45分間吹き込む。ジメテル cc中に左旋性キニン塩基15gを溶解させる(溶 スルフイド10ccを徐々に加え、反応混合物を約 液B)。溶液A及びBを70でまで加熱し、そし 25-35でで30分間、更に0でで1時間、最後に て溶液 Bを溶液 A に導入する。混合物を+5℃に 周囲温度で1時間維持する。原圧下における蒸留 冷却し、晶出させ、形成した沈殿物を吸引波過し、たけって溶剤を除去し、残留物をトリメチルアミ 乾燥させ、水10%を含有する水性エタシール中 ノアセトヒドラジド塩酸塩(試薬工)12gとエージ

の1ーキニン塩[mp=115℃~120℃(は 30 する。反応混合物を還流させ、それを1時間保ち、 冷却し、ソーダの希釈溶液に住入し、エッラル抽 出して非アルデヒト画分を除去し、塩酸の希水浴 被で酸性化し、水性酸層をエーテルで抽出し、エ ーテル溶液を洗浄し、脱水し、濃縮乾固し、砂留 塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、脱水し、 35 物を石油エーテル(b p=35~75℃)でペー スト化し、そしてtrans -3・3ージメチルー2 ーホルミルシクロブロパンー1ーカルポン酸(18, 2S) 5.80gを得る。

同じ熊様で、d-trans-菊酸(JR.2R) ー+36.4° (c-1%、エタノール)]3.45 40及びラセミ trans - 菊酸から出発して、それぞれ trans - 3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロ プロパンー1ーカルポン酸(1R,2R)又はラ セミ trans ー3・3ージメチルー2ーホルミルシ クロプロバンー1ーカルポン酸を調製する。

知る限りでは、trans - 3・3ージメチルー2

ーホルミルシクロプロパンー1ーカルポン酸(1S, 28) 及びラセミ 体は文献に記載されていた ho and a graphy of the state of the same 工程B: trans - 3 : 3 六 ジメチルー 2 - ホルミ ルシクロプロパンー1ーカルボン酸(118、28) のシメチャクタール【アルキル=一CH3の(X)】 窒素雰囲気下にメタンール100cc中に trans ー3・3ージメチルー2ーホルミルジタロウロス ンー1ーカルポン酸(1S、28)138gを導 入し、「シリポライト」(脱水アルギル金属テル 10 1 Bスペクトル(《クロロボルム)》 ミニウムシリケート)を充てんじた塔を経て蒸留 物を再循環させながら溶液を還流で2 4時間維持 し、 退縮乾固し、吸引波過によって除去される油 状不純物を含浸した結晶を回収し、結晶を再び石 油エーテル(b p = 6 5~75 で) 中に溶解させ、15 吸引波過し、乾燥させ、そして trans -3 3-ジメチルー2ーホルミルシクロプロパンニューカ ルポン酸(18:28)のジョデルテラニル(mp -65℃)11.7gを得る製造2.3%人が2000年

分析: Co.Hin/Ox (-1-8 8. 5 2-2.) 2. 1 音歌 劉潔

理論値: C%=57.43 H%=8.57

実測値: 2000 5 7.6 1 7 2 7 8.5 12 4 4 4

同様の態様で、 trans -3・3・3 -ジェデルー2 ーホルミルシクロプロパンー1 ーガルボン酸 (1R 2 R) 又はラセミ <u>trans</u> - 3・3 - ジメチル- 2 ーホルミルシクロブロバンニュニカルポン酸から 出発して、それぞれ trans -3・3ージメチルニ 2 一ホルミルシクリプロパン-1 ニカルボン酸 (1R,2R)のジメチルケタール(mp=65 で J又はラセミ <u>trans</u> ー3 ・3 ージステルニ2 ー ホルミルシクロプロパンー1ーカルポン酸のジメ チルケタールを調製する。これはいう。いかでき

知る限りでは、trans - 3・3ージメテルー2 ーホルミルシクロプロパンー1ーカルポン酸[1S] 2 S) 及び(1 R , 2 R) のジメチルケタール又 はラセミ体は、文献に記載されていない。 工程 C: cis - 3・3ージメチルー2ーホルミル シク ロフロバンー1,一カルボン酸(1S、2R) のメチルヘミケタールのラクトシ[アルキル= ーCH3及び cis(IS,2R)立体配置の (IV)) 窒染雰囲気下にペンセン 1 7:5 cc中に、 <u>trans</u> ー3・3ージメチルー2ーホルミルンクロプロパ ンーューカルポン酸(18,28)のシメテルケ タール 5g及びpートルエンスルホン 酸0.21gを導 入する。反応混合物を選流させ、そしてペンセジ

の連続添加によつて反応混合物の容積を一定に保 ちながら蒸留を維持する。 6 時間の終りに、冷却 し、ペンゼンを蒸留によつて除去し、氷を含有す る重炭酸ナトリウムの水溶液中に反応混合物を注 入し、エーテルで抽出し、渡縮乾固し、そじて cis、-3.3ジメチルー2ーホルミルジクロブロス ン— 1 — カルポン酸(1 S , 2 R) のメチルへミ ケタールのラクトン(bp=60℃/ 1.99を得る。

とれば遊離とドロキシルの不在を確認し、そし て 7 ーラクトンのカルボニルに相当する 1.764 cm - 1の吸収着を包含する。 ボタラッド・ハリー・川田 いっと

同様の態様で、of trans -3・3 - パッチルー2 ホルミルシクロプロパン-]-カルポン酸(1R 2 R) のジメチルケタール又は相当する ラモミ 体 から出発して、それぞれでis =3-3-シェチルニー 2ーホルミルシクロプロペントコーカルネン酸は、一 (1R,2S)のメチルへミグタールのラクトン 又は相当するラキを体を得るの決略影響の合統。 工程D: cis -3、3-ジメチルニグニボルミルジ クロズロバンー1 ーカルボン酸(1 S 、2 R 分子内へミアンラール (cis ー (1 S , 2 R) 立 体配置の(V)) 3、 人名英多尔尔格德多

| 水25ccとジオキサン125ccとの混液中に cis-3-3-ジメチル-2-ホルミルシクロ プロパンニューカルポン酸(18,2R)のメチ ルヘミケタールのラクトン 1.959を導入し、これ を60℃で1時間維持し、減圧下に濃縮乾固じ そして cis - 3:3-ジメデルー 2 - ボルミルシ クロブロバン-1-カルポン酸(1S, 2R)の 分子内へミアンラール (m p = 1 1 4 C) 0.5 5 タを得る。との生成物の試料を、インプロビルエ テル中で晶出する [mp=116で、[a] 20 $+1.03^{\circ}(c-1\%, yg/-n)$

同様の態様で、 <u>cis</u> - 3 · 3 - ジメチル - 2 -ホルミルシクロプロパン- 1 - カルポン酸 (1R, 2S)のメチルヘミケタールのラクトン又は相当 するラセミ体から出発して、それぞれ cis - 3 ・3 40 - ジメチル - 2 - ホルミルシクロプロパン -] -カルポン酸(1R,2S)の分子内へミアシラ $\left(m p = 1 \ 1 \ 6 \ c \cdot \left(\alpha \right) \frac{2}{D} \cdot 0 = -1 \ 0 \ 2^{\circ} \left(\underline{c} \right)$ **= 1%、エタノール))又は相当するラセミ体の** 分子内へミアシラ―ルを得る**。**)

参考例2: cis-3・3-ジメチル-2-ホルミ

ルンクロプロパン-1-カルボン酸(1S,2R) の分子内へミアンラール (cis (18,2R)のサ 体配置の(V))。 会にしたにはいい かた 工程A trans-3・3ニクメチルー2ーボル

ミルンクロプロバンディーカルボン酸(18) 2 R)のメチルエステルのシメチルケタール(ア ルキルローCH3 及び(18,2R)立体配置の OF DAMESTED TO A オゾンによる処理

メタノール700cc 中に溶解させた l -t ran s 10 - 菊酸(1.8 = 2.8.) のメチルエステル 7 0 gの 溶液(-80℃に冷却した)にオンジ流れを約3.5 時間通し、次いで温度を一80℃に常に維持しな がら過剰のオソンをアルゴン流れによって駆逐す

シメチルチオエーテルによる環元 先に得られたメタノール性溶液を一40℃に調 整し、そしてかきませながらジョチルテオエーテ ル79 cc を加える。 温度を約20℃に上昇させ、 そして反応混合物を提拌及び窒素下に数時間保つ。20 2 メタノールを滅圧下の蒸留によつて除去し、再び 塩化メチレン中に溶解させ、重炭酸ナトリウムの 水溶液で次いで水でそれぞれ洗浄し、脱水し、そ して滅圧下に濃縮乾固させる。

ホルミ ルシクロプロパン- 1 - カルボン酸(18, 28)のジメチルケタールのメチルエステルを含 有する油75.99が得られる。これでは、これで

回様の態様で、<u>1 rans</u>(- 菊酸(iR, 2R)の メチルエステル又は相当するラモミ体がら出発し て、それぞれ。trans -3:03-ジメチルー2・ ホルミルシクロブロパン- 1 - カルボン酸(1R, 2R)のジメチルケタールのメチルエステル及び 相当するラセミ体を得る。

工程B : trans - 3・3 - ジメチルニ 2- ホル ミルシクロプロパン-1ーカルポン酸(1.8、 2S)のメチルエステル(R=-CHJ及び irans(1S,2S)立体配置の(個')) 配置の(握')]。ポッセントを担心

酢酸308を含有する水溶液560 cc 中に、 1 rans - 3・3 - ジメチル - 2 - ホルミルンク ロプロパン-1-カルポン酸(18,28)のジ メチルケタールのメチルエステルを含有する油 7599 を窒素下に80℃ に温める ことによつて 格解させる。80℃で15分後、冷却し、エーテ

ルで抽出し、エーテル抽出物を重炭酸ナトリウム の水溶液で次いで塩化ナトリウムの水溶液 でそれ ぞれ洗浄し、脱水し、真空下に濃縮し、そして黄 色液体の形態で_{f.rans} - 3 · 3 - ジメチル - 2 - ホルミルシクロプロパン- 1 - カルポン酸(18. 2 S) のメチルエステル-(b p=96 C/14m Hg] 5 3.5 9を得る。 23・4ージートロフェニ ルドランンは m p = 1.7.2でである。

NMRスポクトル(ジューテロクロロホルム) 次の如く分析される。ことでは、ことには、

3 -位のみまた水素に相当本る 7.9 及び 8.2 Mh.z. 仍必必大化上电话影响。这个心里自证的 1 - 位及び 2 - 位の水素に相当する 1 4 7.8 Mhz、のシグナル(二重線) エステル官能器のメチル水素に相当する224

Mhz. のシグナル: www. was with the

アルデヒト官能基の水素に相当する573 Mhz のシグナル(二重線) あままで できょうじょ

同様を態様で、 <u>trans</u> - 3 · 3 - ジメチルー ーホルミルシグロプログン・1.ラガルボジ酸ケギット (1R、2R)のグアルヤスケダールのメチルエ 無い ステル又は相当するラセミ体から出発して、それ ぞれ <u>t rans - 3 - 3 - ジメチル - 2 - ポルミル</u> シクロプロパンー 1 一力ルポン酸(1 R, 2 R) かくして、trans-3:3-ジメチル-2-25のメチルエステル又は相当するラセミ体を得る。 工程O: trans - 3・3 - ジメチルー 2-ホル ミルシクロプロパン=1ーカルボン酸(VS) 28) (t,rans,(j1.8 , 2.8) 立体配置の (IX)) 立体創建のし以力 ピッチを記述 しょう

メタノール 1.00 cc とソーダの 1'0' N 水溶液 11ccと水20ccとの混液中に<u>1rans-3</u>で3 シメチルー2ーホルミルシクロプロバンニュニ カルポン酸(い1 S., 2 S)のメチルエステル15.6 g ケ不活性雰囲気下に導入し、この反応混合物を 環流させ、そしてそれを1時間維持する。 滅圧下 における密剤の蒸発後、水で希釈し、けん化され **なかつたものをエーテルで抽出し、水性層を塩酸** の汲水溶液で酸性化し、遊離酸をニーテルで抽出 し、エーテル高液を推浄し、原水し、連絡花園さ 40 せ、そして<u>trans - 3・3 - ジメチルー 2</u>ーホ ルミルシクロプロパンー1~カルポン酸(18) 28)129を得る。

同様の態様で、 <u>trans</u> -3・3 - ジメテルー 2-ホルミルンクロプロパン-1-カズボン酸 45 () R , 2 R) のメチルニステル又は相当するラ

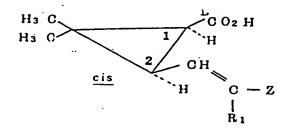
の製造法において、次の式V

せき体から出発して、それぞれ <u>t rans</u> - 3 · 3 · 3 · ジメチル - 2 · ホルミルシクロプロパン - 1 · カルポン酸(1R,2R)又は相当するラセミ体を得る。

とれらの化合物は、例5の工程Aで得られたものと同一である。

次いて、最後に例5の工程B、C及びDに従って cis - 3・3 - ジメチル - 2 - ホルミルシクロプロパン-1 - カルポン酸(1S,2R)の分子内へミアシラールを製造する。

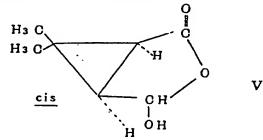
特許請求の範囲 1 次の一般式 [



(との式で炭素1上のCO2 H 置喚基と炭素2上

り、凡」はアルキル基を表わし、

Zは、R1 と同一又は異なるアルキル基又はア ルコキシカルポニル基を示す R2 残基或いはアル コキシカルポニル基を示す R3 残基を表わす) のラセミ又は光学活性シクロプロパンカルポン酸



40

10 のラセミ又は光学活性 cis - 3・3 - ジメチルー2 - ホルミルシクロプロパン - 1 - カルポン酸の分子内へミアシラールに、塩基性媒質中で次の式

(との式でR1 及びR2は前記の意味を有する) の 1 リドの形で又は次の式

25 (との式でR1 及びR3 は前記の意味を有する)
のカルボアニオンの形で存在し得るりんのカルボ
アニオン試剤を作用させ、所望のラセミ又は光学
活性化合物 I を得るととを特徴とする前記の製造
法。

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS
☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
FADED TEXT OR DRAWING
BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
SKEWED/SLANTED IMAGES
☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
☐ OTHER:

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.